



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 02 111 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 7/48
A 61 K 7/075
A 61 K 7/027
A 61 K 7/15
A 61 K 7/32
A 61 K 7/42

(16)

⑯ Aktenzeichen: 196 02 111.1
⑯ Anmeldetag: 22. 1. 96
⑯ Offenlegungstag: 24. 7. 97

DE 196 02 111 A 1

⑯ Anmelder:

Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑯ Erfinder:

Wolf, Florian, Dr., 20251 Hamburg, DE; Jüstel, Carola, 20144 Hamburg, DE; Schreiber, Jörg, Dr., 20146 Hamburg, DE; Klier, Manfred, Dr., 21521 Aumühle, DE

⑯ Gegen Bakterien, Mycota, Parasiten, Protozoen und Viren wirksame Zusammensetzungen auf der Basis von Squalen, Sphingolipiden und Fettsäuren

⑯ Wirkstoffkombinationen aus

- (a) Squalen und
- (b) Sphingolipiden
- (c) einer oder mehreren Substanzen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit 2 bis 28 Kohlenstoffatomen,
- (d) sowie gegebenenfalls einer wirksamen Menge an einer oder mehreren α -Hydroxycarbonsäuren.

DE 196 02 111 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 05. 97 702 030/371

18/27

Beschreibung

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung an sich bekannter Substanzen als gegen Bakterien, Mycota und Viren wirksame Substanzen. In besonderen Ausführungsformen betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische Zubereitungen, solche Substanzen enthaltend.
- Der gesunde warmblütige Organismus, insbesondere die gesunde menschliche Haut, ist mit einer Vielzahl nichtpathogener Mikroorganismen besiedelt. Diese sogenannte Mikroflora der Haut ist nicht nur unschädlich, sie stellt einen wichtigen Schutz zur Abwehr opportunistischer oder pathogener Keime dar.
- Bakterien gehören zu den prokaryotischen Einzellern. Sie können grob nach ihrer Form (Kugel, Zylinder, gekrümmter Zylinder) sowie nach dem Aufbau ihrer Zellwand (grampositiv, gramnegativ) unterschieden werden. Feinere Unterteilungen tragen auch der Physiologie der Organismen Rechnung. So existieren aerobe, anaerobe sowie fakultativ anaerobe Bakterien. Manche Individuen sind in ihrer Eigenschaft als pathogene Keime von medizinischer Bedeutung, andere wiederum sind vollkommen harmlos.
- Gegen Bakterien wirksame Substanzen sind seit geraumer Zeit bekannt. Der Begriff "Antibiotika" beispielsweise, der nicht auf alle antimikrobiell wirksamen Substanzen anwendbar ist, läßt sich auf das Jahr 1941 datieren, obwohl die ersten Erkenntnisse zum Penicillin bereits im Jahre 1929 gefunden wurden. Antibiotika im heutigen Sinne sind nicht für alle medizinischen, schon gar nicht kosmetische Anwendungen geeignet, da häufig auch der warmblütige Organismus, also etwa der erkrankte Patient, bei Anwendung auf irgendeine Weise in seinen Stoffwechselreaktionen beeinträchtigt wird.
- Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war also, den Stand der Technik in dieser Richtung zu bereichern, insbesondere also, Substanzen zur Verfügung zu stellen, welche gegen grampositive und/oder gramnegative Bakterien wirksam sind, ohne daß mit der Anwendung der Substanzen eine unvertretbare Beeinträchtigung der Gesundheit des Anwenders verbunden wäre.
- Gramnegative Keime sind beispielsweise *Escherichia coli*, *Pseudomonas*-Arten sowie *Enterobacteriaceen*, wie etwa *Citrobacter*.
- Auch grampositive Keime spielen in Kosmetik und Dermatologie eine Rolle. Bei der unreinen Haut beispielsweise sind neben anderen Einflüssen bakterielle Sekundärinfektionen von ätiologischer Bedeutung. Einer der wichtigsten Mikroorganismen, der in Zusammenhang mit unreiner Haut steht, ist *Propionibacterium acnes*.
- Unreine Haut und/oder Komedonen beeinträchtigen das Wohlbefinden der Betroffenen aber selbst in leichten Fällen. Da praktisch jeder oder jede Jugendliche von unreiner Haut irgendeiner Ausprägung betroffen ist, besteht bei vielen Personen Bedarf, diesem Zustand abzuhelfen.
- Eine besondere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, einen gegen unreine Haut bzw. *Propionibacterium acnes* wirksamen Stoff bzw. Stoffkombination zu finden.
- Die vorliegende Erfindung betrifft in einer weiteren Ausführungsform kosmetische Desodorelen. Solche Formulierungen dienen dazu, Körpergeruch zu beseitigen, der entsteht, wenn der an sich geruchlose frische Schweiß durch insbesondere grampositive Mikroorganismen zersetzt wird. Den üblichen kosmetischen Desodorantien liegen unterschiedliche Wirkprinzipien zugrunde.
- Bekannt und gebräuchlich sind sowohl flüssige Desodorantien, beispielsweise Aerosolsprays, Roll-ons und dergleichen als auch feste Zubereitungen, beispielsweise Deo-Stifte ("Sticks"), Puder, Pudersprays, Intimreinigungsmittel usw.
- In sogenannten Antitranspirantien kann durch Adstringentien — vorwiegend Aluminiumsalze wie Aluminiumhydroxychlorid (Aluchlorhydrat) — die Entstehung des Schweißes unterbunden werden. Abgesehen von der Denaturierung der Hautproteine greifen die dafür verwendeten Stoffe aber, abhängig von ihrer Dosierung, drastisch in den Wärmehaushalt der Achselregion ein und sollten allenfalls in Ausnahmefällen angewandt werden.
- Durch die Verwendung antimikrobieller Stoffe in kosmetischen Desodorantien kann die Bakterienflora auf der Haut reduziert werden. Dabei sollten im Idealfalle nur die Geruch verursachenden Mikroorganismen wirksam reduziert werden. In der Praxis hat sich aber herausgestellt, daß die gesamte Mikroflora der Haut beeinträchtigt werden kann.
- Der Schweißfluß selbst wird dadurch nicht beeinflußt, im Idealfalle wird nur die mikrobielle Zersetzung des Schweißes zeitweilig gestoppt.
- Auch die Kombination von Adstringentien mit antimikrobiell wirksamen Stoffen in ein und derselben Zusammensetzung ist gebräuchlich. Die Nachteile beider Wirkstoffklassen lassen sich auf diesem Wege jedoch nicht vollständig beseitigen.
- Schließlich kann Körpergeruch auch durch Duftstoffe überdeckt werden, eine Methode, die am wenigsten den ästhetischen Bedürfnissen des Verbrauchers gerecht wird, da die Mischung aus Körpergeruch und Parfümduft eher unangenehm riecht.
- Allerdings werden die meisten kosmetischen Desodorantien, wie auch die meisten Kosmetika insgesamt, parfümiert, selbst wenn sie desodorierende Wirkstoffe beinhalten. Parfümierung kann auch dazu dienen, die Verbraucherakzeptanz eines kosmetischen Produktes zu erhöhen oder einem Produkt ein bestimmtes Flair zu geben.
- Die Parfümierung wirkstoffhaltiger kosmetischer Mittel, insbesondere kosmetischer Desodorantien, ist allerdings nicht selten problematisch, weil Wirkstoffe und Parfümbestandteile gelegentlich miteinander reagieren und einander unwirksam machen können.
- Desodorantien sollen folgende Bedingungen erfüllen:
- 1) Sie sollen eine zuverlässige Desodorierung bewirken.
 - 2) Die natürlichen biologischen Vorgänge der Haut dürfen nicht durch die Desodorantien beeinträchtigt werden.

werden.

- 3) Die Desodorantien müssen bei Überdosierung oder sonstiger nicht bestimmungsgemäßer Anwendung unschädlich sein.
- 4) Sie sollen sich nach wiederholter Anwendung nicht auf der Haut anreichern.
- 5) Sie sollen sich gut in übliche kosmetische Formulierungen einarbeiten lassen.

5

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen. Insbesondere sollten die Desodorantien die Mikroflora der Haut weitgehend schonen, die Zahl der Mikroorganismen aber, die für den Körpergeruch verantwortlich sind, selektiv reduzieren.

10

Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, die sich durch gute Hautverträglichkeit auszeichnen. Auf keinen Fall sollten die desodorierenden Wirkprinzipien sich auf der Haut anreichern.

15

Eine weitere Aufgabe war, kosmetische Desodorantien zu entwickeln, welche mit einer möglichst großen Vielzahl an üblichen kosmetischen Hilfs- und Zusatzstoffen harmonieren, insbesondere mit den gerade in desodorierend oder antitranspirierend wirkenden Parfümbestandteilen.

15

Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung war, kosmetische Desodorantien zur Verfügung zu stellen, welche über einen längeren Zeitraum, und zwar in der Größenordnung von mindestens einem halben Tag, wirksam sind, ohne daß ihre Wirkung spürbar nachläßt.

20

Schließlich war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, desodorierende kosmetische Prinzipien zu entwickeln, die möglichst universell in die verschiedensten Darreichungsformen kosmetischer Desodorantien eingearbeitet werden können, ohne auf eine oder wenige spezielle Darreichungsformen festgelegt zu sein.

20

Pilze, auch Fungi [fungus = lat. Pilz], Mycota [μυκης = grch. Pilz] oder Mycobionten genannt, zählen im Gegensatz zu den Bakterien zu den Eucaryonten. Eucaryonten sind Lebewesen, deren Zellen (Eucyten) im Gegensatz zu denen der sogenannten Prokaryonten (Procyten) über einen durch Kernhülle und Kernmembran vom restlichen Cytoplasma abgegrenzten Zellkern verfügen. Der Zellkern enthält die Erbinformation in Chromosomen gespeichert.

25

Zu Vertretern der Mycobionten zählen beispielsweise Hefen (Protoascomycetes), Schimmelpilze (Plectomycetes), Mehltau (Pyrenomycetes), der falsche Mehltau (Phycomycetes) und die Ständerpilze (Basidiomycetes).

30

Pilze, auch nicht die Basidiomyceten, sind keine pflanzlichen Organismen, haben aber wie diese eine Zellwand, zellsaftgefüllte Vakuolen und eine mikroskopisch gut sichtbare Plasmaströmung. Sie enthalten keine photosynthetischen Pigmente und sind C-heterotroph. Sie wachsen unter aeroben Bedingungen und gewinnen Energie durch Oxidation organischer Substanzen. Einige Vertreter, beispielsweise Hefen, sind allerdings fakultative Anaerobier und zur Energiegewinnung durch Gärungsprozesse befähigt.

35

Dermatomycosen sind Krankheiten, bei der gewisse Pilzarten, insbesondere Dermatophyten, in die Haut und Haarfollikel eindringen. Die Symptome von Dermatomycosen sind beispielsweise Bläschen, Exfoliation, Rhagaden und Erosion, meist verbunden mit Juckreiz oder allergischem Ekzem.

35

Dermatomycosen können im wesentlichen in folgende vier Gruppen unterteilt werden: Dermatophytien (z. B. Epidermophytie, Favus, Mikrosporie, Trichophytie), Hefemykosen (z. B. Pityriasis und andere Pityrosporum-be dingte Mykosen, Candida-Infektionen, Blastomycose, Busse-Buschke-Krankheit, Torulose, Piedra alba, Torulop sidose, Trichosporose), Schimmelmykosen (z. B. Aspergillose, Kephalosporidiose, Phycomycose und Skopulatiopsidose), Systemmykosen (z. B. Chromomycose, Coccidiomycose, Histoplasmose).

40

Zu den pathogenen und fakultativ pathogenen Keimen gehören beispielsweise aus der Gruppe der Hefen Candida-Arten (z. B. Candida albicans) und solche der Familie Pityrosporum. Pityrosporum-Arten, insbesondere Pityrosporum ovale, sind für Hauterkrankungen wie Pityriasis versicolor, Seborrhoe in den Formen Seborrhoea oleosa und Seborrhoea sicca, welche sich vor allem als Seborrhoea capitis (= Kopfschuppen) äußern, seborrhoisches Ekzem und Pityrosporum-Follikulitis verantwortlich zu machen. Eine Beteiligung von Pityrosporum ovale an der Entstehung von Psoriasis wird von der Fachwelt diskutiert.

45

Alle Bereiche der menschlichen Haut können von Dermatomycosen befallen werden. Dermatophytien befallen fast ausschließlich Haut, Haare und Nägel. Hefemykosen können auch Schleimhäute und innere Organe befallen, Systemmykosen erstrecken sich regelmäßig auf ganze Organsysteme.

50

Besonders häufig sind die Körperfälle betroffen, auf welchen sich durch Kleidung, Schmuck oder Schuhwerk Feuchtigkeit und Wärme stauen können. So gehört der Fußpilz zu den bekanntesten und am weitesten verbreiteten Dermatomycosen. Besonders unangenehm sind weiterhin Pilzerkrankungen der Finger- und Fußnägelbereiche.

55

Ferner sind Superinfektionen der Haut durch Pilze und Bakterien nicht selten.

Bei bestehendem Primärinfekt, d. h., der normalen Keimbesiedelung der Haut, eintretende Neuinfektion mit hohen Keimzahlen eines oder mehrerer oft physiologischer Erreger, beispielsweise Staphylokokken, oft aber auch unphysiologischer Erreger, beispielsweise Candida albicans, kann bei Zusammentreffen ungünstiger Einflüssen eine "Superinfektion" der befallenen Haut auftreten. Die normale Mikroflora der Haut (oder eines anderen Körperorgans) wird dabei von dem Sekundärerreger regelrecht überwuchert.

60

Solche Superinfektionen können sich, in Abhängigkeit vom betreffenden Keim, in günstig verlaufenden Fällen in unangenehmen Hauterscheinungen (Juckreiz, unschönes äußeres Erscheinungsbild) äußern. In ungünstig verlaufenden Fällen können sie aber zu großflächiger Zerstörung der Haut führen, im schlimmsten Falle sogar im Tode des Patienten gipfeln.

65

Superinfektionen der vorab geschilderten Art sind z. B. beim Vollbild von AIDS häufig auftretende Sekundärerkrankungen. An sich — jedenfalls in geringen Keimdichten — unschädliche, aber unter Umständen auch ausgesprochen pathogene Keime überwuchern auf diese Weise die gesunde Hautflora. Bei AIDS allerdings sind

auch andere Körperorgane von Superinfektionen betroffen.

Ebenso werden derartige Superinfektionen bei einer Vielzahl dermatologischer Erkrankungen, z. B. atopischem Ekzem, Neurodermitis, Akne, seborrhoischer Dermatitis oder Psoriasis beobachtet. Auch viele medizinische und therapeutische Maßnahmen, z. B. die Radio- oder Chemotherapie von Tumorerkrankungen, als Nebenwirkung hervorgerufene, medikamentös induzierte Immunsuppression oder aber systemische Antibiotikabehandlung, ebenso wie externe chemische oder physikalische Einflüsse (z. B. Umweltverschmutzung, Smog), fördern das Auftreten von Superinfektionen der äußeren und inneren Organe, insbesondere der Haut und der Schleimhäute.

Zwar ist es im Einzelfalle ohne weiteres möglich, Superinfektionen mit Antibiotika zu bekämpfen, meistens haben solche Substanzen aber den Nachteil unangenehmer Nebenwirkungen. Oft sind Patienten beispielsweise gegen Penicilline allergisch, weswegen eine entsprechende Behandlung sich in einem solchen Falle verbietet würde.

Ferner haben topisch verabreichte Antibiotika den Nachteil, daß sie die Hautflora nicht nur vom Sekundärerreger befreien, sondern auch die an sich physiologische Hautflora stark beeinträchtigen und der natürliche Heilungsprozeß auf diese Weise wieder gebremst wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen und Substanzen und Zubereitungen, solche Substanzen enthaltend, zur Verfügung zu stellen, durch deren Verwendung Superinfektionen geheilt werden können, wobei die physiologische Hautflora keine nennenswerte Einbußen erleidet.

Protozoen sind parasitisch lebende Einzeller mit klar abgegrenztem Zellkern, die sich ungeschlechtlich fortpflanzen (durch Zwei- oder Vierfachteilung sowie Knospung), oder aber geschlechtlich (Gameto-, Gamonto- und Autogamie). Die Nahrungsaufnahme aus der Umgebung erfolgt durch Permeation sowie durch Pino- oder Phagozytose. Die meisten Protozoen können neben vegetativen, meist beweglichen Zustandsformen (sogenannten Trophozooiten) unter ungünstigen Umständen auch Zysten als Dauerformen ausbilden.

Je nach Fortbewegungsart und -apparat werden Protozoen in vier verschiedene Gruppen unterteilt:

- (a) Mestigophora (Flagellaten mit Geißeln)
- (b) Sarcodina/Rhizopoda (amöboides Bewegungsmuster durch Plasmaausstülpungen)
- (c) Sporozoa (schlängelndes oder gleitendes Bewegungsmuster)
- (d) Ciliata/Ciliophora (Bewimperung oder Begeißelung)

Parasitisch lebende Protozoen werden in subtropischen und tropischen Gebieten häufig durch stechende und saugende Insekten, aber auch Schmutz- und Schmierinfektion sowie durch die Nahrungskette übertragen.

Einige medizinisch und dermatologisch relevante Protozoenosen sind: Trichomoniasis (verursacht von *Trichomonas vaginalis*), Lamblienruhr (verursacht durch *Lamblia intestinalis*), viszerale sowie kutane und Schleimhaut-Leishmaniose (verursacht beispielsweise durch *Leishmania donovani*, *L.tropica*, *L brasiliensis*, *L.mexicana*, *L.diffusa* oder *L.pifanoi*), Trypanosomiasis (verursacht durch verschiedene Trypanosome-Arten), Amöbenruhr und Amöblasis (verursacht beispielsweise durch verschiedene Entamoeba-Arten, *Jodamoeba butschlii* oder *Naegleria fowleri*), Kokzidiose (durch *Isospora belli*) und Balantidenruhr (verursacht durch *Balantidium coli*).

Durch Protozoenosen hervorgerufene medizinische und dermatologische Phänomene beeinträchtigen, zum Teil erheblich, das menschliche Wohlbefinden. Es besteht daher bei den betroffenen Personen ein erheblicher Bedarf, diesem Zustand abzuholen. Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, gegen Protozoen wirksame Wirkprinzipien zu finden.

Parasiten sind ein- oder mehrzellige Pflanzen oder Tiere, die sich auf (= Ektoparasiten) oder in (= Endoparasiten) anderen Lebewesen auf deren Kosten ernähren, und zwar mit (= Pathogene Parasiten) oder ohne (Apathogene Parasiten) Verursachung von Krankheitsscheinungen. Die Lebensweise ist entweder auch aphytisch oder aber rein parasitär, eventuell nur als periodischer, temporärer oder stationärer Parasit. Die Entwicklung von Parasiten ist an einen oder mehrere verschiedene Wirtsorganismen gebunden, wobei der Mensch Zwischenwirt oder Endwirt sein kann.

Medizinisch und dermatologisch bedeutsame Parasiten sind beispielsweise die Hymenopteren, die sich wiederum in Trematodae, Cestodae und Nematodae untergliedern. Das menschliche Wohlbefinden beeinträchtigende Hymenopteren sind beispielsweise Bilharziose, (verursacht durch *Schistosoma*-Arten), Bandwurmbefall vom Derm und anderen inneren Organen (verursacht durch beispielsweise *Taenia*-Arten und *Echinococcus*-Arten), Ascariasis (verursacht durch *Ascaris lumbricoides*), Enterobiasis (verursacht durch *Enterobius vermicularis*), Paragonimiasis (verursacht durch *Paragonimus*-Arten), Filariose (verursacht beispielsweise durch *Wuchereria bancrofti*) sowie anderer Nematodenbefall (beispielsweise verursacht durch *Trichuris trichura* oder *Trichinella spiralis*).

Darüberhinaus bestehen eine Vielzahl auf bzw. in Mensch und Tier parasitisch lebender Insektenarten bzw. Spinnentieren, die medizinische und dermatologische Veränderungen der Wirtsorganismen hervorrufen. In dieser Hinsicht für die Beeinträchtigung des menschlichen Wohlbefindens verantwortliche Parasiten sind beispielsweise Accrodermatitis (verursacht durch Getreidemilben, beispielsweise *Pediculoides ventricosus*), Skabies (verursacht durch *Sarcoptes scabiei*), Fliegen- und/oder Fliegenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch *Glossina*-, *Stomoxys*-, *Tabanus*-, *Chrysops*-, *Lucilla*-, *Chrysomya*, *Cochliomyia*, *Wohlfartia*-, *Cordylobia*- oder *Dermatobia*-Arten), Mücken- und/oder Mückenlarvenbefall (verursacht beispielsweise durch *Aedes*-*Culex*-, *Anopheles*-, *Phlebotomus*-*Culicoides*-, *Sumilium*- oder *Haemagoges*-Arten), Zeckenbefall (verursacht beispielsweise durch *Argas persicus* und andere *Argas*-Arten, *Ornithodoros erraticus* und andere *Ornithodoros*-Arten, *Oribius-Rhiphocephalus*-, *Dermacentor*-, *Haemaphysalis*-, *Amblyomma*-, *Ixodes*-Arten), Porocephalose (verursacht durch Porocephalus-Arten), Flohbefall (verursacht durch beispielsweise *Pulex irritans*, *Ctenocephal-*

lides canis, Xenopsylla cheopsis, Nosophyllus fasciatus oder Sarcopsylla penetrans), Läusebefall (verursacht beispielsweise durch Phthirus pubis, Pediculus humanus oder Pediculus capitis), Wanzenbefall (verursacht beispielsweise durch Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Panstrongylus megistus, Rhodnius prolixus, Triatoma dimidata, Triatoma infestans, Triatoma sordida oder Triatoma brasiliensis) sowie Milbenbefall (verursacht beispielsweise durch Demodex folliculorum und andere Demodex-Arten sowie durch Dermamyskus-Arten, Glycyphagus domesticus, Pyemotes-Arten, Sarcoptes-Arten oder Trombicula-Arten).

Dabei ist von zusätzlicher Bedeutung, daß die auf oder im menschlichen Organismus lebenden Parasiten ihrerseits wieder Überträger von Bakterien, Mycota, Protozoen und Viren sein können, die Gesundheit und Wohlbefinden des Wirtsorganismus, beispielsweise des Menschen, nachhaltig beeinträchtigen können. Es bestand daher der Bedarf, gegen Parasiten wirksame Wirkprinzipien zu finden, welche das medizinische oder dermatologische Erscheinungsbild zu verbessern imstande sind. Diesen Bedarf zu stillen, war daher eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Im Gegensatz zu den prokaryotischen und eukaryotischen zellulären Organismen sind Viren [virus = lat. Gift] biologische Strukturen, welche zur Biosynthese eine Wirtszelle benötigen. Extrazelluläre Viren (auch "Virionen" genannt) bestehen aus einer ein- oder doppelsträngigen Nukleinsäuresequenz (DNS oder RNS) und einem Proteinkontrollmantel (dapsid genannt), gegebenenfalls einer zusätzlichen lipidhaltigen Hülle (Envelope) umgeben. Die Gesamtheit aus Nukleinsäure und Capsid wird auch Nucleoapsid genannt. Die Klassifikation der Viren erfolgte klassisch nach klinischen Kriterien, heutzutage allerdings zumeist nach ihrer Struktur, ihrer Morphologie, insbesondere aber nach der Nukleinsäuresequenz.

Medizinisch wichtige Virengattungen sind beispielsweise Influenzaviren (Familie der Orthomyxoviridae), Lyssaviren (z. B. Tollwut, Familie der Rhabdoviren) Enteroviren (z. B. Hepatitis-A, Familie der Picornaviridae), Hepadnaviren (z. B. Hepatitis-B, Familie der Hepadnaviridae).

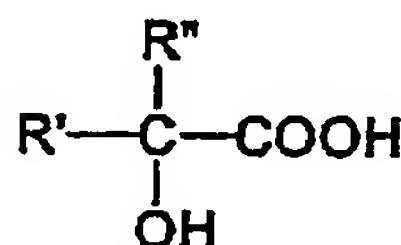
Viruzide, also Viren abtötende Substanzen im eigentlichen Sinne gibt es nicht, da Viren nicht über eigenen Stoffwechsel verfügen. Es wurde aus diesem Grunde auch diskutiert, ob Viren als Lebewesen eingeordnet werden sollten. Pharmakologische Eingriffe ohne Schädigung der nicht befallenen Zellen ist jedenfalls schwierig. Mögliche Wirkmechanismen im Kampf gegen die Viren sind in erster Linie die Störung deren Replikation, z. B. durch Blockieren der für die Replikation wichtigen Enzyme, die in der Wirtszelle vorliegen. Ferner kann das Freisetzen der viralen Nukleinsäuren in die Wirtszelle verhindert werden. Im Rahmen der hiermit vorgelegten Offenbarung wird unter Begriffen wie "antiviral" oder "gegen Viren wirksam", "viruzid" oder ähnlichen die Eigenschaft einer Substanz verstanden, einen ein- oder mehrzelligen Organismus vor schädlichen Folgen einer Virusinfektion, sei es prophylaktisch oder therapeutisch, zu schützen, ungeachtet dessen, was der tatsächliche Wirkmechanismus der Substanz im Einzelfalle sei.

Dem Stande der Technik mangelt es jedoch an gegen Viren wirksamen Substanzen, welche zudem den Wirtsorganismus nicht oder nicht in vertretbarem Maße schädigen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war also, diesem Übelstande abzuholen, also Substanzen zu finden, welche wirksam einen ein- oder mehrzelligen Organismus vor schädlichen Folgen einer Virusinfektion, sei es prophylaktisch oder therapeutisch, zu schützen.

Es wurde überraschend gefunden, und darin liegt die Lösung dieser Aufgaben, daß Wirkstoffkombinationen aus

- (a) Squalen und
- (b) Sphingolipiden
- (c) einer oder mehreren Substanzen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit 2 bis 28 Kohlenstoffatomen,
- (d) sowie gegebenenfalls einer wirksamen Menge an einer oder mehreren α -Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



wobei jeweils R' und R'' unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe

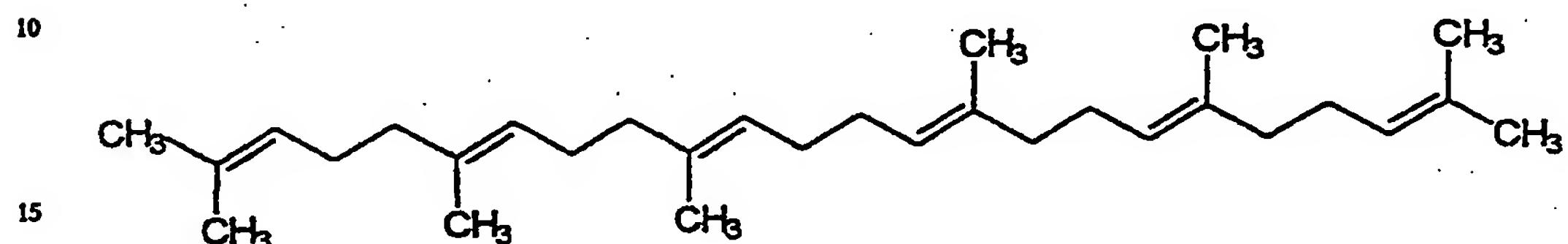
- (d1) H-,
 - (d2) verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-27} -Alkyl-,
 - (d3) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Aldehydgruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-27} -Alky-
 - (d4) Phenyl-,
 - (d5) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und Hydroxygruppen und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C_{1-27} -Alkylgruppen substituiertes Phenyl- oder wobei das α -Kohlenstoffatom der α -Hydroxycarbonsäure mit R' und R'' zusammen eine
 - (d6) unsubstituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen oder eine
 - (d7) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C_{1-27} -Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen ausbildet und
- wobei die α -Hydroxycarbonsäure oder die α -Hydroxycarbonsäuren gegebenenfalls in Form ihrer

physiologisch verträglichen Salze und/oder Ethylester und/oder Methylester vorliegen können,

den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

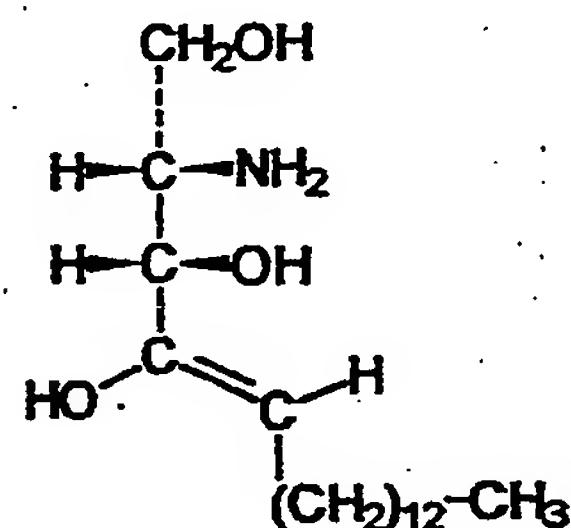
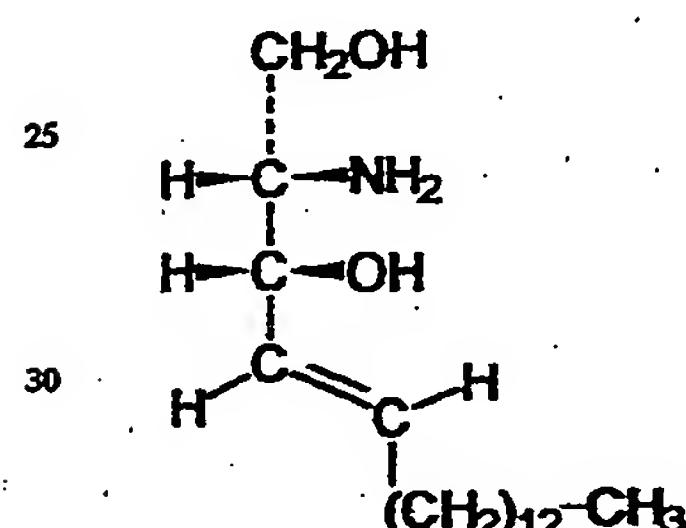
Erfindungsgemäß ist auch die Verwendung solcher Wirkstoffkombinationen als antibakterielle, antimycotische, antivirale, gegen Parasiten und/oder Protozoen wirksame Wirkstoffe. Ganz besonders vorteilhaft ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen als gegen grampositive Bakterien wirksame Wirkstoffe.

Squalen (2,6,10,15,19,23-Hexamethyl-2,6,10,14,18,22-tetracoshexaen, Spinacen) ist durch die Strukturformel

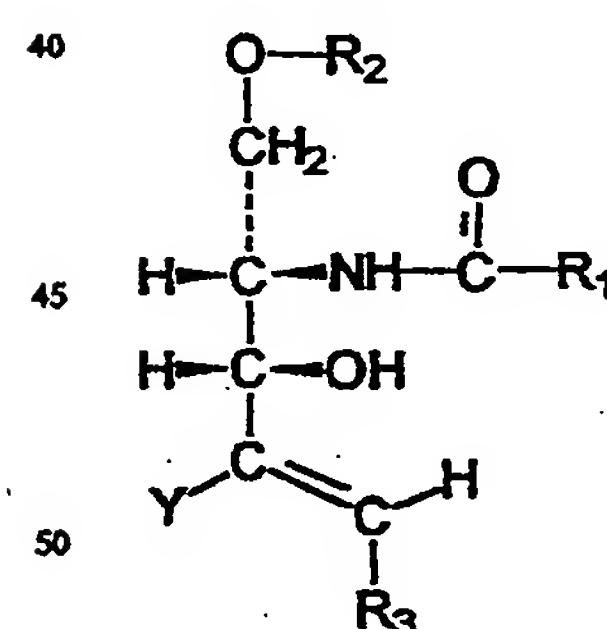


gekennzeichnet. Seine Verwendung als Antimykotikum gegen Hauterkrankungen ist bekannt.

Sphingolipide und ihre Verwendung in Pharmazie und Kosmetik sind an sich ebenfalls bekannt. Den Sphingolipiden liegt als Grundstruktur das Sphingosin oder auch des Phytosphingosin zugrunde, welche sich durch folgende Strukturformeln auszeichnen:



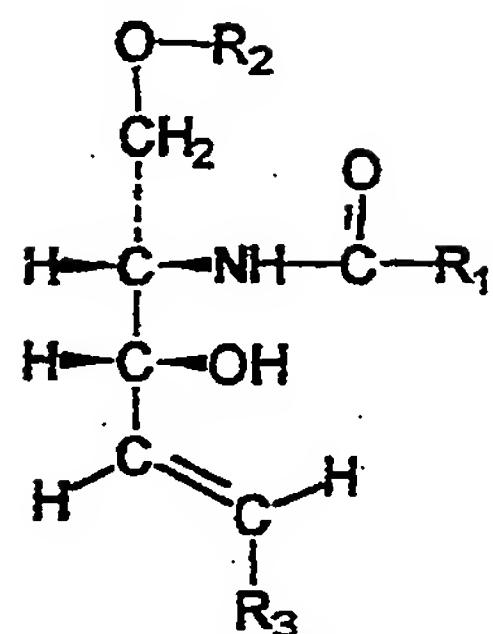
Erfindungsgemäße Sphingolipide zeichnen sich vorteilhaft aus durch die allgemeine Grundstruktur



bei welcher R₁ und R₃ unabhängig voneinander gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste von 1 bis 28 Kohlenstoffatomen darstellen, R₂ gewählt wird aus der Gruppe: Wasserstoffatom, gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste von 1 bis 28 Kohlenstoffatomen, Zuckerreste, mit organischen Resten veresterte oder unveresterte Phosphatgruppen, mit organischen Resten veresterte oder unveresterte Sulfatgruppen und Y entweder ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder einen anderen hetero-funktionellen Rest darstellt.

Zu den erfindungsgemäß wirksamen Sphingolipiden gehören die Ceramide, Cerebroside, Ganglioside, Sphingophospholipide, von diesen insbesondere die Sphingomyeline, Sphingosulfatide und Glycosphingoside sowie natürliche und synthetische Analoga, von welchen nachfolgend Beispiele aufgeführt werden:

Ceramide:



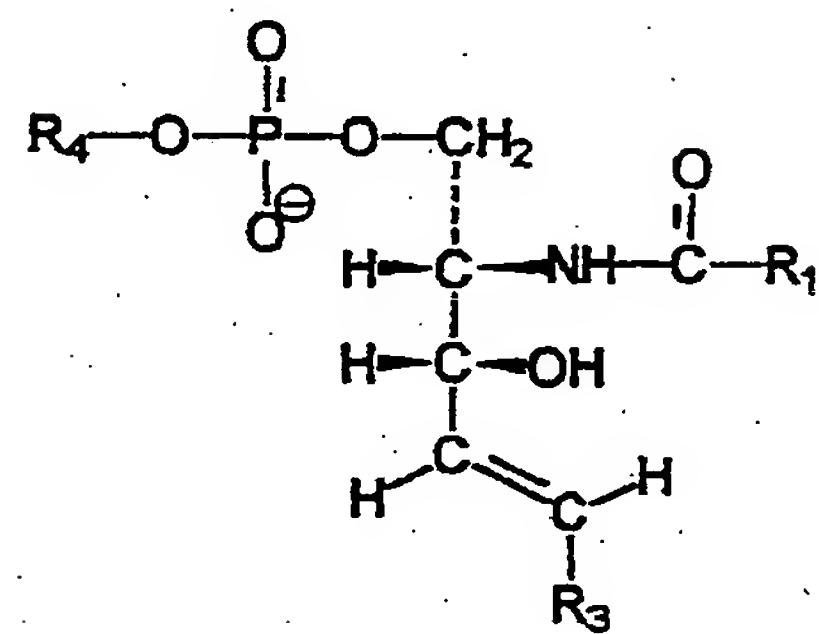
5

10

15

 R_1 und R_3 stellen Alkylreste dar, $\text{R}_2 = \text{H}$.

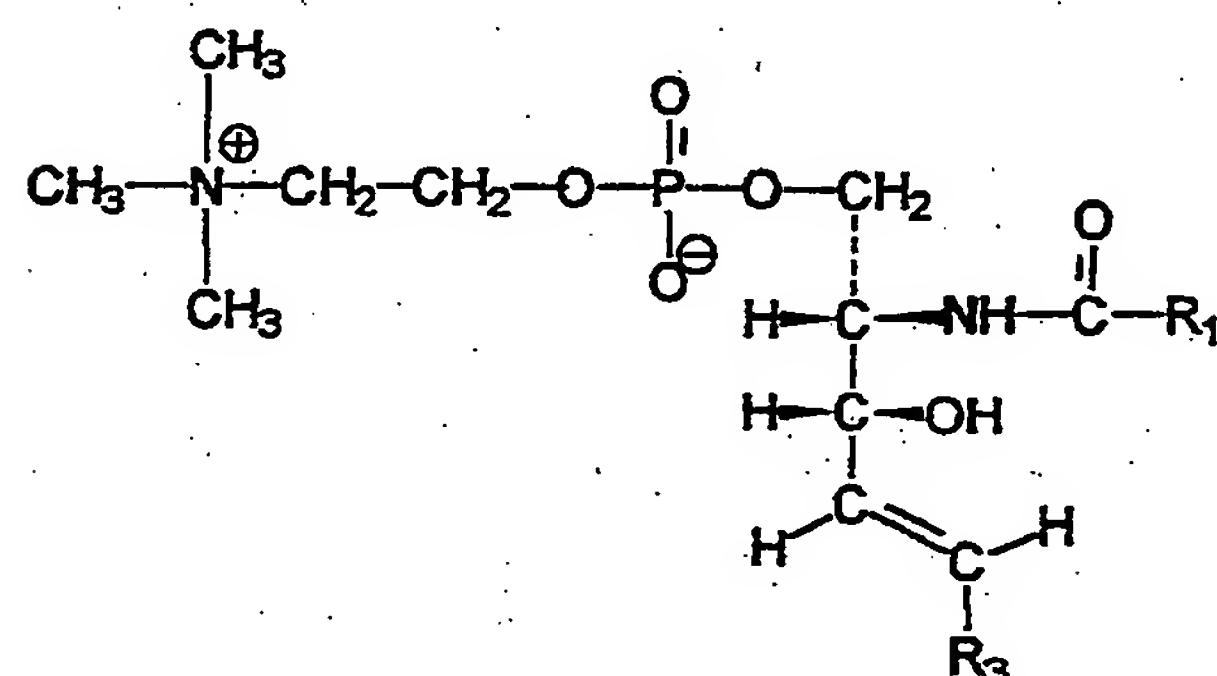
Sphingophospholipide:



25

30

35

 R_1 und R_3 stellen Alkylreste dar, R_2 stellt einen Phosphat- oder Organylphosphatrest dar.
Sphingomyeline sind organylphosphorylierte Sphingolipide

40

45

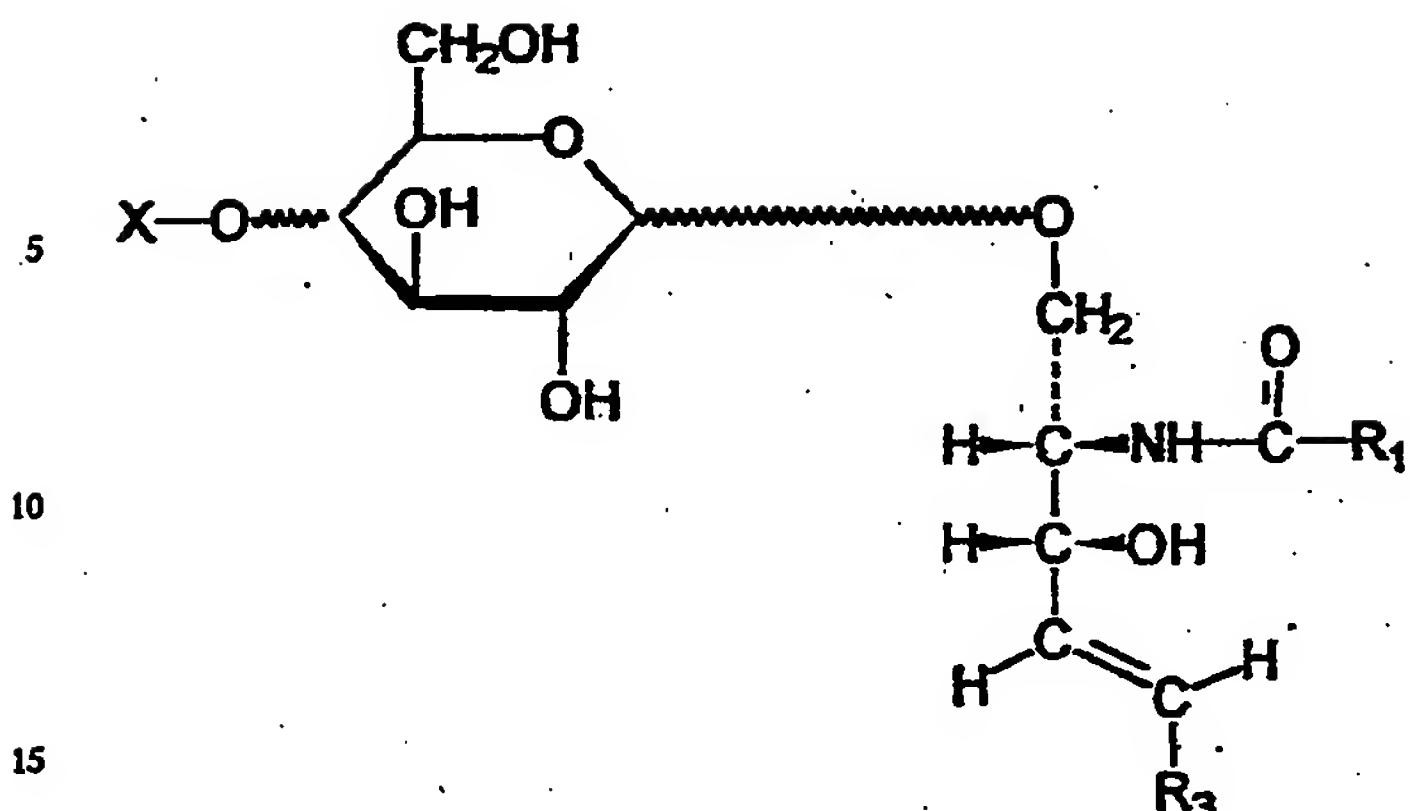
50

Wird R_2 gewählt aus der Gruppe der Zuckerreste, wird üblicherweise unterschieden, ob Monoglycosylceramide oder Di-, Tri bzw. allgemein Oligoglycosylceramide vorliegen. Monoglycosylceramide werden gewöhnlich Cerebroside genannt:

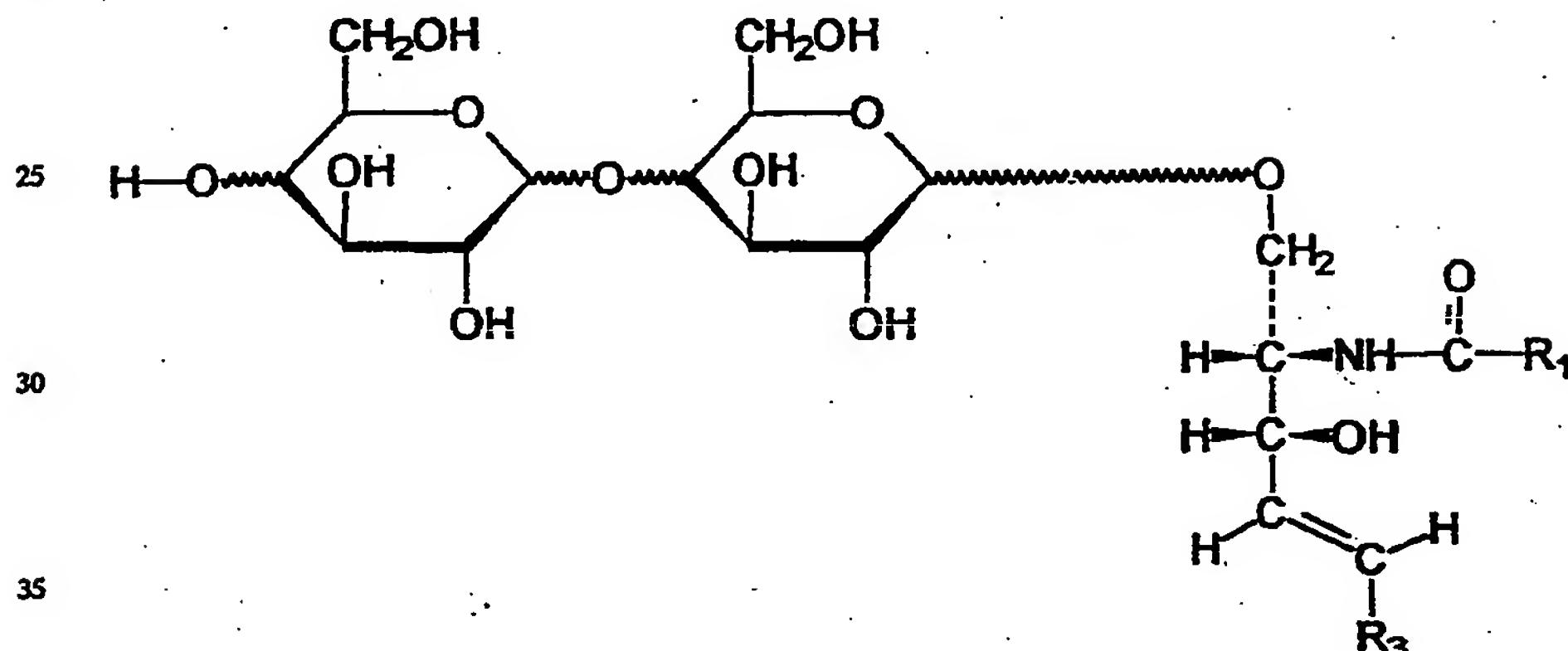
55

60

65



Oligoglycosylceramide werden meistens Ganglioside genannt.



Bevorzugte Sphingolipide sind Ceramid I, II, III und IV, Glucosylceramid, Lactosylceramid sowie die Ganglioside GM 1, 2 und 3.

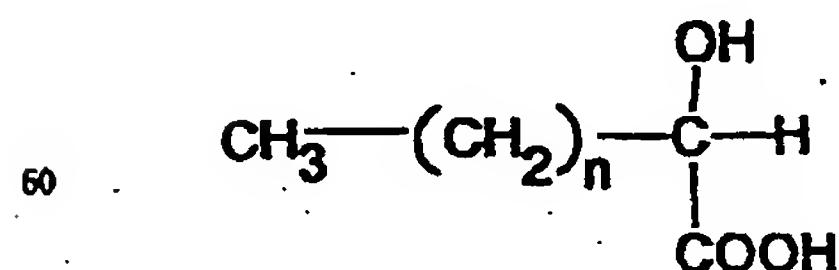
Die erfindungsgemäßen α -Hydroxycarbonsäuren werden vorteilhaft gewählt aus folgenden Substanzklassen:

- 45 (d2) α -Hydroxyfettsäuren, wobei diese wiederum besonders vorteilhaft aus der Gruppe der C₁₀–18-Alkylcarbonsäuren gewählt werden,
(d3) α -Hydroxyzuckersäuren, aliphatische α -Hydroxyfruchtsäuren,
(d4) unsubstituierte aromatische α -Hydroxycarbonsäuren (z. B. Mandelsäure) bzw.
(d5) substituierte aromatische α -Hydroxycarbonsäuren.

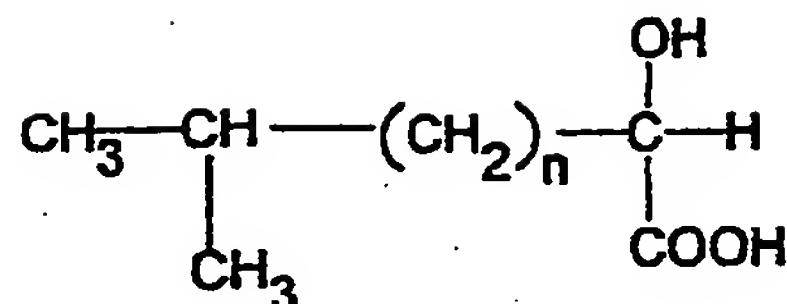
Die erfindungsgemäß zu verwendenden gesättigten oder ungesättigten, verzeigten oder unverzweigten Fett-
säuren werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe Laurinsäure und Pflanzenfettsäurefraktionen, welche Laurin-
säure enthalten, ferner 2-Butyloctansäure, Pelargonsäure, Palmitoleinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure
und Arachidonsäure.

Die unter Punkt (d2) fallenden α -Hydroxyfettsäuren werden besonders vorteilhaft gewählt aus der Gruppe

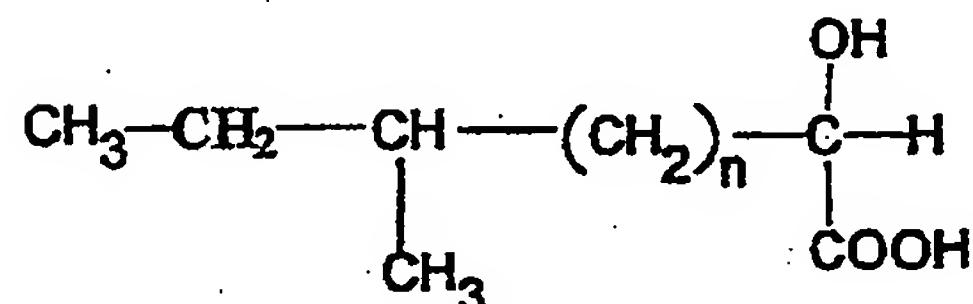
- ## 55 — α -Hydroxycarbonsäuren, gemäß der Formel



und/oder
— α -Hydroxy-isocarbonsäuren, gemäß der Formel



und/oder
— α -Hydroxy-anteisocarbonsäuren, gemäß der Formel



wobei n jeweils eine Zahl von 7 bis 31 darstellt

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, α -Hydroxycarbonsäuren zu verwenden, welche C₁₆-Körper darstellen, die also am α -Kohlenstoffatom eine verzweigte oder unverzweigte C₁₄H₂₉-Kette fragen.

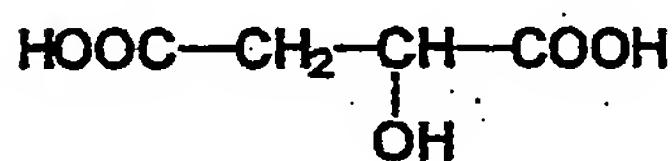
Vorteilhaft ist weiter, Gemische solcher aliphatischen α -Hydroxycarbonsäuren, insbesondere in Form von Wollwachssäuregemischen zu verwenden, in welchen der Gehalt an α -Hydroxycarbonsäuren 20–30 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung beträgt.

Die unter Punkt (d3) fallenden α -Hydroxyzuckersäuren werden besonders vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der

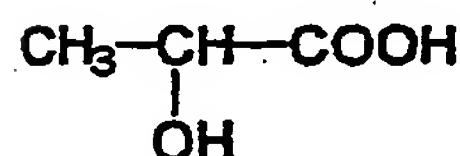
- Aldonsäuren, z. B. Gluconsäure, Galactonsäure
 - Aldarsäuren, z. B. Glucarsäure, Galactarsäure (oder auch die Fruchtsäure Weinsäure, die ebenfalls unter die Definition der Aldarsäure fällt)
 - Urönsäuren, z. B. Glucuronsäure, Gelacturonsäure
 - Glycerinsäure.
- 30
- 35

Die unter Punkt (d3) fallenden aliphatischen α -Hydroxyfruchtsäuren werden besonders vorteilhaft gewählt aus der Gruppe Äpfelsäure, Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure.

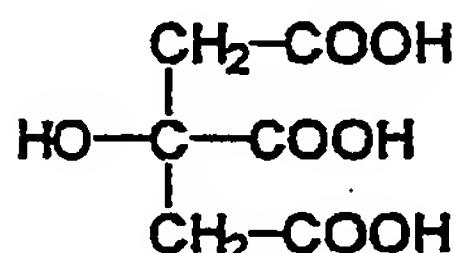
Äpfelsäure (Hydroxybernsteinsäure) ist durch folgende chemische Struktur gekennzeichnet:



Milchsäure (2-Hydroxypropansäure) ist durch folgende chemische Struktur gekennzeichnet:



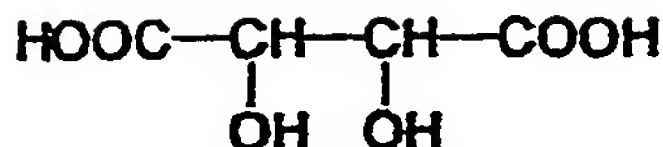
Citronensäure (2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbonsäure) ist durch folgende chemische Struktur gekennzeichnet:



Bekanntermaßen wird Citronensäure zur Pufferung kosmetischer und/oder dermatologischer Zubereitungen, aber auch als Synergist für Antioxidantien in der Haut- und Haarkosmetik verwendet.

Weinsäure (Dihydroxybernsteinsäure) ist durch folgende chemische Struktur gekennzeichnet:

65



- 5 Es hat sich in erstaunlicher Weise herausgestellt, daß die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen das Wachstum von grampositiven und grammnegativen Bakterien, Mycobionten, Parasiten, Protozoen sowie Viren verhindern. Dabei wirken die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen in synergistischer Weise, also überadditiv in bezug auf die Einzelkomponenten.
- 10 Insbesondere sind die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen befähigt, das Wachstum von Hefen, insbesondere der Pityrosporum-Arten, namentlich *Pityrosporum ovale*, zu verhindern.
- Es hat sich ferner herausgestellt, daß die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen die Bildung von seborrhoischen Erscheinungen, insbesondere Kopfschuppen, verhindern sowie bereits vorhandene seborrhoische Erscheinungen, insbesondere Kopfschuppen, zu beseitigen.
- 15 Die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen eignen sich darüberhinaus gut für die Verwendung als desodorierender Wirkstoff in kosmetischen Desodorantien sowie gegen unreine Haut, leichte Formen der Akne bzw. *Propionibakterium acnes*.
- Schließlich hat sich herausgestellt, daß die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen den Verderb organischer Substanz, insbesondere kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen, durch den Befall mit grampositiven und grammnegativen Bakterien, Mycobionten Parasiten, Protozoen sowie Viren verhindern können, wenn sie diesen Zubereitungen zugesetzt werden.
- 20 Erfindungsgemäß sind somit auch ein Verfahren zur Bekämpfung von Mycobionten, dadurch gekennzeichnet, daß die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen gegebenenfalls in einem geeigneten kosmetischen oder dermatologischen Träger, mit dem durch Mycobionten kontaminierten Bereich in Kontakt gebracht werden, sowie ein Verfahren zum Schutze organischer Produkte vor dem Befall mit Mycobionten, dadurch gekennzeichnet, daß diesen organischen Produkten die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen in wirksamer Menge zugegeben werden.
- Der Stand der Technik lieferte folglich nicht den geringsten Hinweis auf die erfundungsgemäße Verwendung als antimycolisch Wirkprinzip.
- 25 Ferner war erstaunlich, daß die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen besonders gut wirksam sind gegen den für das Entstehen von Kopfschuppen verantwortlichen Keim *Pityrosporum ovale* und verwandte Keime. Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind mithin gegen Kopfschuppen anzuwendende Formulierungen, beispielsweise Antischuppenshampoos.
- 30 Erfindungsgemäß werden die Wirkstoffkombinationen bevorzugt in kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzungen eingesetzt einem Gehalt von 0,005—50,0 Gew.-%, insbesondere 0,01—20,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bevorzugt sind. Vorteilhaft enthalten die Zusammensetzungen 0,02—10,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,02—5,0 Gew.-% an den erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen, ganz besonders vorteilhaft 0,5—3,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
- 35 Die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen lassen sich ohne Schwierigkeiten in gängige kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeiten, vorteilhaft in Pumpsprays, Aerosolsprays, Cremes, Salben, Tinkturen, Lotionen, Nagelpflegeprodukte (z. B. Nagellacke, Nagellackentferner, Nagelbalsame) und dergleichen.
- 40 Es ist auch möglich und gegebenenfalls vorteilhaft, die erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen mit anderen Wirkstoffen zu kombinieren, beispielsweise mit anderen antimikrobiell, antimycotisch bzw. antiviral wirksamen Stoffen.
- 45 Es ist vorteilhaft, die erfundungsgemäßen Zusammensetzungen abzupuffern. Vorteilhaft ist ein pH-Bereich von 3,5—7,5. Besonders günstig ist es, den pH-Wert in einem Bereich von 4,0—6,5 zu wählen.
- 50 Die erfundungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Formulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung der Haut und/oder der Haare im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der pflegenden Kosmetik dienen. Sie können aber auch in Schminkprodukten in der dekorativen Kosmetik eingesetzt werden.
- 55 Zur Anwendung werden die erfundungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Formulierungen in der für Kosmetika und Dermatika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.
- 60 Vorteilhaft sind solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.
- Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z. B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.
- 65 Die erfundungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Antioxidantien, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthalrende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen

Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wässrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykol-monomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Camosin, D-Camosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothiogluose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl, N-Acetyl, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxsäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylactat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoearzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophonen, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink- und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 – 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte gemäß der Erfindung enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte sowie desodorierende Stifte ("Deo-Sticks").

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, z. B. Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen zudem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%,

vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 5 — 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher,
- 4-Aminobenzoäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoesäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- 10 — Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure-(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- 15 — Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalnalsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

- 20 — 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- 25 — Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filter-substanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

Erfindungsgemäße kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Bei kosmetischen Zubereitungen zur Pflege der Haare handelt es sich beispielsweise um Shampooierungs-mittel, Zubereitungen, die beim Spülen der Haare vor oder nach der Shampooierung, vor oder nach der Dauerwellbehandlung, vor oder nach der Färbung oder Entfärbung der Haare angewendet werden, um Zubereitungen zum Fönen oder Einlegen der Haare, Zubereitungen zum Färben oder Entfärben, um eine Frisier- und Behandlungslotion, einen Haarlack oder um Dauerwellmittel.

Die kosmetischen Zubereitungen enthalten Wirkstoffe und Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen zur Haarpflege und Haarbehandlung verwendet werden.

Als Hilfsstoffe dienen Konservierungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Fette, Öle, Wachse, organische Lösungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Farbstoffe oder Pigmente, deren Aufgabe es ist, die Haare oder die Zubereitung selbst zu färben, Elektrolyte, Zubereitungen gegen das Fetten der Haare.

Kosmetische Zubereitungen, die ein Shampooierungsmittel oder eine Wasch-, Dusch- oder Badezubereitung darstellen, enthalten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz oder Gemische daraus, erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden.

Beispiele für oberflächenaktive Substanzen, die erfindungsgemäß vorteilhaft verwendet werden können, sind herkömmliche Seifen, z. B. Fettsäuresalze des Natriums, Alkylsulfate, Alkylethersulfate, Alkan- und Alkylbenzolsulfonate, Sulfoacetate, Sulfobetaine, Sarcosinate, Amidosulfobetaine, Sulfosuccinate, Sulfobetaineinsäurehalbester, Alkylethercarboxylate, Eiweiß-Fettsäure-Kondensate, Alkylbetaine und Amidobetaine, Fettsäurealkanolamide, Polyglycolether-Derivate.

Die oberflächenaktive Substanz kann in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 50 Gew.-% in dem Shampooierungsmittel, bzw. der Wasch-, Dusch- oder Badezubereitung, vorliegen.

Liegt die kosmetische oder dermatologische Zubereitung in Form einer Lotion vor, die ausgespült und z. B. vor oder nach der Entfärbung, vor oder nach der Shampooierung, zwischen zwei Shampooierungsschritten, vor oder nach der Dauerwellbehandlung angewendet wird, so handelt es sich dabei z. B. um wäßrige oder wäßrig-alkoholische Lösungen, die gegebenenfalls oberflächenaktive Substanzen enthalten, bevorzugt nichtionische oder kationische oberflächenaktive Substanzen, deren Konzentration zwischen 0,1 und 10 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 Gew.-%, liegen kann. Diese kosmetische oder dermatologische Zubereitung

kann auch ein Aerosol mit den üblicherweise dafür verwendeten Hilfsmitteln darstellen.

Eine kosmetische Zubereitung in Form einer Lotion, die nicht ausgespült wird, insbesondere eine Lotion zum Einlegen der Haare, eine Lotion, die beim Fönen der Haare verwendet wird, eine Frisier- und Behandlungslotion, stellt im allgemeinen eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösung dar und enthält mindestens ein kationisches, anionisches, nicht-ionisches oder amphoteres Polymer oder auch Gemische davon, sowie erfindungsgemäße Wirkstoffkombinationen. Die Menge der verwendeten erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen liegt z. B. zwischen 0,1 und 10 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,1 und 3 Gew.-%.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haare, die die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen enthalten, können als Emulsionen vorliegen, die vom nicht-ionischen oder anionischen Typ sind. Nicht-ionische Emulsionen enthalten neben Wasser Öle oder Fettalkohole, die beispielsweise polyethoxyliert oder polypropoxyliert sein können, oder auch Gemische aus den beiden organischen Komponenten. Diese Emulsionen enthalten gegebenenfalls kationische oberflächenaktive Substanzen. Anionische Emulsionen sind vorzugsweise vom Typ einer Seife und enthalten mindestens eine erfindungsgemäße ethoxylierte oder propoxylierte organische Verbindung mit anionischem oder nicht-ionischem Charakter.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haare können als Gele vorliegen, die neben erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist im Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Vorzugsweise beträgt die Menge der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen in einem für die Haare bestimmten Mittel 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die folgenden Beispiele sollen die Verkörperungen der vorliegenden Erfindungen verdeutlichen. Die Angaben beziehen sich stets auf Gewichts-%, sofern nicht andere Angaben gemacht werden.

Beispiel 1

W/O-Creme

| | I | II | |
|------------------------------|--------------------------|-------|----|
| Paraffinöl | 10,00 | 10,00 | 35 |
| Ozokerit | 4,00 | 4,00 | |
| Vaseline | 4,00 | 4,00 | 40 |
| pflanzliches Öl | 10,00 | 10,00 | |
| Wollwachsalkohol | 2,00 | 2,00 | |
| Aluminiumstearat | 0,40 | 0,40 | 45 |
| Squalen | 0,20 | 0,20 | |
| Ceramid IV | 0,05 | 0,05 | |
| Kokosfettsäure | 0,10 | - | 50 |
| Ölsäure | - | 0,20 | |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | |
| Wasser, VES | ad 100,00 | | 55 |
| pH: | ad 5,5 - 6,0 | | |

60

65

Beispiel 2

O/W-Lotion

| | | I | II |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------|------|
| 5 | Paraffinöl | 5,00 | 5,00 |
| 10 | Isopropylpalmitat | 5,00 | 5,00 |
| Cetylalkohol | 2,00 | 2,00 | |
| Bienenwachs | 2,00 | 2,00 | |
| 15 | Ceteareth-20 | 2,00 | 2,00 |
| PEG-20-Glycerylstearat | 1,50 | 1,50 | |
| Glycerin | 3,00 | 3,00 | |
| 20 | Squalen | 0,30 | 0,30 |
| Ceramid III | 0,10 | 0,10 | |
| Palmitoleinsäure | 0,10 | 0,10 | |
| 25 | Milchsäure | - | 0,10 |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | |
| Wasser, VES | ad 100,00 | | |
| 30 | pH: | ad 5,5 - 6,0 | |

Beispiel 3

Hautöl

| | | I | II |
|----------------|---------------------------------|------------------|------|
| 35 | Cetylpalmitat | 3,00 | 3,00 |
| 40 | C ₁₂₋₁₅ -Alkybenzoat | 2,00 | 2,00 |
| Polyisobuten | 10,00 | 10,00 | |
| 45 | Squalan | 2,00 | 2,00 |
| Squalen | 1,00 | 1,00 | |
| 50 | Lactosylceramid | 0,10 | 0,10 |
| Linolensäure | 0,20 | - | |
| Arachidonsäure | - | 0,05 | |
| 55 | Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | |
| Paraffinöl | ad 100,00 | | |

60

65

DE 196 02 111 A1

Beispiel 4

Lippenstift

| | I | II | 5 |
|------------------------------|-----------------------|-------|----|
| Ceresin | 8,00 | 8,00 | |
| Bienenwachs | 4,00 | 4,00 | 10 |
| Carnaubawachs | 2,00 | 2,00 | |
| Vaseline | 40,00 | 40,00 | |
| Hydriertes Rizinusöl | 4,00 | 4,00 | 15 |
| Caprylic/Capric Triglyceride | 6,00 | 6,00 | |
| Squalen | 0,50 | 0,50 | |
| Lactosylceramid | 0,10 | 0,10 | 20 |
| Laurinsäure | 0,10 | 0,05 | |
| Galacturonsäure | - | 0,30 | |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | 25 |
| Paraffinöl | ad 100,00 | | |

Beispiel 5

Pflegemaske

| | I | II | 35 |
|------------------------------|--------------------------|-------|----|
| PEG-50 Lanolin | 0,50 | 0,50 | |
| Glycerylstearat | 2,00 | 2,00 | |
| Sonnenblumenkernöl | 3,00 | 3,00 | 40 |
| Bentonit | 8,00 | 8,00 | |
| Kaolin | 35,00 | 35,00 | |
| Zinkoxid | 5,00 | 5,00 | 45 |
| Squalen | 1,50 | 1,50 | |
| Ceramid IV | 0,10 | 0,10 | |
| Palmitoleinsäure | 0,10 | - | 50 |
| Ölsäure | - | 0,20 | |
| Weinsäure | 1,00 | 1,00 | |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | 55 |
| Wasser, VES | ad 100,00 | | |
| pH: | ad 5,5 - 6,0 | | 60 |

65

Beispiel 6

Syndetseife

| | I | II |
|----|--------------------------------------|--------------------------|
| 5 | | |
| | Natriumlaurylsulfat | 30,00 |
| | Natriumsulfosuccinat | 10,00 |
| 10 | Kaliumcocoyl hydrolysiertes Kollagen | 2,00 |
| | Dimethicon Copolyol | 2,00 |
| | Paraffin | 2,00 |
| 15 | Maisstärke | 10,00 |
| | Talcum | 10,00 |
| | Glycerin | 3,00 |
| 20 | Squalen | 1,50 |
| | Glucosylceramid | 0,10 |
| | Lactosylceramid | - |
| 25 | 2-Butyloctansäure | 0,20 |
| | Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. |
| 30 | Wasser, VES | ad 100,00 |
| | pH: | ad 5,5 - 6,0 |

Beispiel 7

Antischuppenshampoo

| | I | II |
|----|------------------------------|--------------------------|
| 40 | | |
| | Natriumlaurylsulfat | 34,00 |
| | Dinatriumlaurylsulfosuccinat | 6,00 |
| 45 | Cocoamidopropylbetain | 10,00 |
| | Glycoldistearat | 5,00 |
| | Squalen | 1,00 |
| 50 | Phytoceramid | 0,30 |
| | Palmitoleinsäure | 0,20 |
| | Wollwachssäuregemisch | - |
| 55 | Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. |
| | Wasser, VES | ad 100,00 |
| 60 | pH: | ad 5,5 - 6,0 |

Beispiel 8

Rasierschaum

| | I | II | 5 |
|-------------------------------------|--------------------------|------|----|
| Stearinsäure | 7,00 | 7,00 | |
| Natriumlaurylsulfat | 3,00 | 3,00 | |
| Stearylalkohol | 1,00 | 3,00 | 10 |
| Glycerin | 5,00 | 5,00 | |
| Triethanolamin | 3,60 | 3,60 | |
| Squalen | 0,50 | 0,50 | 15 |
| Ceramid IV | 0,05 | 0,05 | |
| Ölsäure | 0,10 | - | 20 |
| Linolsäure | - | 0,10 | |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | |
| Wasser, VES | ad 100,00 | | 25 |
| pH: | ad 5,5 - 6,0 | | |

Beispiel 9

Aerosolspray

| | I | II | 30 |
|-------------------------------------|-----------------------|------|----|
| Octyldodecanol | 0,50 | 0,50 | 35 |
| Squalen | 1,50 | 1,50 | |
| Ceramid III | 0,05 | - | 40 |
| Ceramid IV | - | 0,05 | |
| Palmitoleinsäure | 0,10 | 0,10 | |
| Parfum, Konservierungsstoffe | q.s. | | 45 |
| Ethanol | ad 100,00 | | |

Die durch Zusammenmischung der jeweiligen Bestandteile erhaltene flüssige Phase wird zusammen mit einem Propan-Butan-Gemisch (2 : 7) im Verhältnis 39 : 61 in Aerosolbehälter abgefüllt.

55

60

65

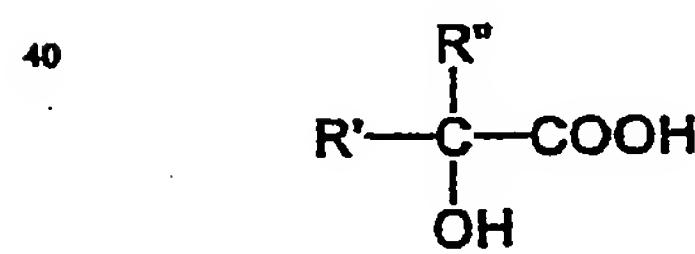
Beispiel 10

Roll-on-Gel

| | I | II |
|----|---|------|
| 5 | | |
| 10 | 1,3-Butylenglycol 2,00 | 2,00 |
| 15 | PEG-40-Hydriertes Rizinusöl 2,00 | 2,00 |
| 20 | Hydroxyethylcellulose 0,50 | 0,50 |
| 25 | Squalen 0,80 | 0,80 |
| 30 | Phytoceramid 0,10 | 0,10 |
| 35 | 2-Butyloctansäure 0,10 | - |
| 40 | Palmitoleinsäure - | 0,10 |
| 45 | Milchsäure 0,10 | 0,10 |
| 50 | Parfum, Konservierungsstoffe q.s. | |
| 55 | Wasser, VES ad 100,00 | |
| 60 | pH: ad 5,5 - 6,0 | |

Patentansprüche

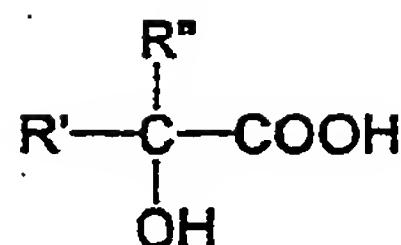
30 1. Wirkstoffkombinationen aus
 (a) Squalen und
 (b) Sphingolipiden
 35 (c) einer oder mehreren Substanzen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweiten, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit 2 bis 28 Kohlenstoffatomen,
 (d) sowie gegebenenfalls einer wirksamen Menge an einer oder mehreren α -Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



40 wobei jeweils R' und R'' unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe
 (d1) H-,
 (d2) verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₂₇-Alkyl-,
 45 (d3) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Aldehydgruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₂₇-Alkyl-,
 (d4) Phenyl-,
 (d5) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C₁₋₂₇-Alkylgruppen substituiertes Phenyl- oder wobei das α -Kohlenstoffatom der α -Hydroxycarbonsäure mit R' und R'' zusammen eine
 50 (d6) unsubstituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen oder eine
 (d7) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C₁₋₂₇-Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen ausbildet und

55 60 wobei die α -Hydroxycarbonsäure oder die α -Hydroxycarbonsäuren gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze und/oder Ethylester und/oder Methylester vorliegen können.

2. Verwendung von Wirkstoffkombinationen aus
 (a) Squalen und
 (b) Sphingolipiden
 65 (c) einer oder mehreren Substanzen, gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweiten, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren mit 2 bis 28 Kohlenstoffatomen,
 (d) sowie gegebenenfalls einer wirksamen Menge an einer oder mehreren α -Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



5

wobei jeweils R' und R'' unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe

- (d1) H-,
- (d2) verzweigtes oder unverzweigtes C₁-27-Alkyl-,
- (d3) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Aldehydgruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁-27-Alkyl-,
- (d4) Phenyl-,
- (d5) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C₁-27-Alkylgruppen substituiertes Phenyl- oder wobei das α-Kohlenstoffatom der α-Hydroxycarbonsäure mit R' und R'' zusammen eine
- (d6) unsubstituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen oder eine
- (d7) mit einer oder mehreren Carboxylgruppen und/oder Hydroxygruppen und/oder Oxogruppen (Ketogruppen) und/oder verzweigten und/oder unverzweigten C₁-27-Alkylgruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Ringatomen ausbildet und

10

15

20

25

wobei die α-Hydroxycarbonsäure oder die α-Hydroxycarbonsäuren gegebenenfalls in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze und/oder Ethylester und/oder Methylester vorliegen können, als antibakterielle, antimycotische, antivirale und/oder gegen Protozoen und/oder Parasiten wirksame Wirkstoffe.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -